·综述与专论·

卵巢畸胎瘤相关抗 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体脑炎发病机制及诊疗研究进展

张珊[1]，张萌[1]，徐欣[1]，廖丽鑫[1]，孙明军[1]，马海燕[1]，张海滨[2]，郭钰珍[2*]

【摘要】 抗 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体（NMDAR）脑炎是一种自身免疫性脑炎，是卵巢畸胎瘤的罕见并发症之一，主要治疗方式为手术切除肿瘤联合免疫治疗，但卵巢畸胎瘤相关抗 NMDAR 脑炎的发病机制目前尚不明确，且患者临床表现多样，多以神经系统表现为主，易误诊及漏诊，需妇科和神经内科医生共同诊断及治疗。本文综述了 NMDAR 的结构和功能，归纳了既往卵巢畸胎瘤相关抗 NMDAR 脑炎的相关研究成果，总结其发病机制、早期诊断、鉴别诊断、治疗、预后和复发的研究进展，为更好地诊断和治疗卵巢畸胎瘤相关抗 NMDAR 脑炎提供理论依据和思路。

【关键词】 抗 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体脑炎；畸胎瘤；抗 NMDAR 受体；发病机制

【中图分类号】 R 739.4 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0363

【引用本文】 张珊，张萌，徐欣，等 . 卵巢畸胎瘤相关抗 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体脑炎发病机制及诊疗研究进展［J］. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0363.［www.chinagp.net］

ZHANG S，ZHANG M，XU X，et al. Advances in pathogenesis，diagnosis and treatment of ovarian teratoma associated anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Advances in Pathogenesis，Diagnosis and Treatment of Ovarian Teratoma Associated Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis

ZHANG Shan[1]，*ZHANG Meng*[1]，*XU Xin*[1]，*LIAO Lixin*[1]，*SUN Mingjun*[1]，*Ma Haiyan*[1]，*ZHANG Haibin*[2]，*GUO Yuzhen*[2*]

1.Second Clinical Medical College，Lanzhou University，Lanzhou 730030，China

2.Department of Gynecology，Lanzhou University Second Hospital，Lanzhou 730030，China

[*]Corresponding author：GUO Yuzhen，Professor；E-mail：guoyz@lzu.edu.cn

【Abstract】 Anti-N-methyl-D-aspartate receptor （NMDAR） encephalitis is an autoimmune encephalitis that is a rare complication of ovarian teratoma. The primary treatment is surgical resection of the tumor combined with immunotherapy，however，the pathogenesis of ovarian teratoma associated anti-NMDAR encephalitis is still unclear. In addition，the patients present with various clinical manifestations，with neurological manifestations predominating，which is easy to be misdiagnosed and overlooked，requiring joint diagnosis and treatment by gynecologists and neurologists. This article briefly describes the structure and function of NMDAR，reviews the previous research results on ovarian teratoma associated anti-NMDAR encephalitis，and summarizes the research progress on its pathogenesis，early diagnosis，differential diagnosis，treatment，prognosis and recurrence，aiming to provide theoretical basis and ideas for better diagnosis and treatment of ovarian teratoma associated anti-NMDAR encephalitis.

【Key words】 Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis；Teratoma；Anti-NMDAR antibody encephalitis；Pathogenesis

抗 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体（NMDAR）脑炎是与 NMDAR 抗体相关的副肿瘤性边缘叶脑炎，是卵巢畸胎瘤（OT）引起的副肿瘤神经综合征的最常见类型，发病率为 5/10 万 ~ 8/10 万。DALMAU 等[1]在 2007 年首次从 OT 合并神经精神症状患者的血清和脑脊液中分离出抗 NMDAR 抗体。有队列研究结果显示，在 577 例抗 NMDAR 脑炎患者中，38% 的患者合并肿瘤，其中 94% 为 OT、2% 为卵巢外畸胎瘤、4% 为其他肿瘤[2]。OT 相关抗 NMDAR 脑炎多见于年轻女性，急性或亚急性起病，临床表现主要有精神行为异常、癫痫发作、记忆缺陷、意识减退、运动障碍、自主神经紊乱、中枢性通气不足和认知障碍，其中癫痫发作可发生于病程中的任何阶段[3]，但 OT 与抗 NMDAR 脑炎的关系及其发病

基金项目：甘肃省自然科学基金资助项目（22JR11RA073）

1.730030 甘肃省兰州市，兰州大学第二临床医学院

2.730030 甘肃省兰州市，兰州大学第二医院妇科

[*]通信作者：郭钰珍，教授；E-mail：guoyz@lzu.edu.cn

本文数字出版日期：2023-07-24

机制尚不清楚，患者常因神经和精神症状首诊于神经内科，经抗 NMDAR 抗体检测阳性并伴有 OT 进而转入妇科行手术治疗，易漏诊或误诊，治疗延误和出现严重并发症时可危及生命，早期手术切除肿瘤可显著改善神经精神症状并减少复发。本文通过对 OT 相关抗 NMDAR 脑炎的发病机制、诊断方法、治疗策略等方面的研究进展进行综述，加强妇科医生对本病的认识，为临床诊治提供新的方向。

1 本文文献检索策略

以"ovarian teratoma""Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis""anti-NMDAR antibody encephalitis""NMDAR""pathogenesis"为英文关键词检索 PubMed、Medline、Web of Science；以"卵巢畸胎瘤""抗 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体脑炎""抗 NMDAR 受体""发病机制"为中文关键词检索中国知网（CNKI）、万方数据知识服务平台、维普网。检索时间为建库至 2023 年 2 月。纳入标准：有关卵巢畸胎瘤相关抗 NMDAR 脑炎的临床研究、基础研究和文献研究。排除标准：与本文主题无关、无法获取全文信息、质量差、年代久远、重复发表的文献。最终纳入文献 37 篇。

2 NMDAR 结构和功能

NMDAR 属于离子型谷氨酸受体，是由 NR1、NR2 和 NR3 亚基构成的异四聚体。NR1 是基本功能亚基，具有配体结合活性，存在甘氨酸的结合位点，是使 NMDAR 具备离子通道功能的必要成分，在受体开放中起决定性作用[4]；NR2 是调节亚基，存在谷氨酸的结合位点，决定 NMDAR 的激动剂亲和力、Ca^{2+} 通透性、Mg^{2+} 敏感性等生理功能[5]，NR2 亚基包括 NR2A、NR2B、NR2C 和 NR2D，不同类型的 NR2 与 NR1 组合形成功能和脑内分布不同的 NMDAR；NR3 也是调节亚基，包括 NR3A 和 NR3B，存在甘氨酸结合位点，负性调节 NMDAR 的 Ca^{2+} 通透性和 Mg^{2+} 敏感性，具有神经保护功能[6]。NMDAR 广泛分布于大脑和脊髓，不同亚型的 NMDAR 在不同脑区的分布不同，NR2A 亚型在成人海马和大脑皮层中呈高表达，NR2B 亚型在纹状体中呈高表达[7]。功能性 NMDAR 通常由 2 个 NR1 亚基和 2 个 NR2 亚基组成。少部分功能性 NMDAR 包含 NR3 亚基，组成成分为 2 个 NR1 亚基和 2 个 NR3 亚基，或 2 个 NR1 亚基、1 个 NR2 亚基和 1 个 NR3 亚基。NMDAR 通道的开放受配体和膜电位双重控制，除神经元去极化，NMDAR 的激活还同时需要甘氨酸和谷氨酸分别与 NR1 和 NR2 结合[8]。静息状态时，Mg^{2+} 的电压依赖性阻滞作用使突触后膜的 NMDAR 功能抑制；当兴奋性冲动传入时，突触前膜释放谷氨酸和甘氨酸，使突触后膜产生兴奋性突触后电位，减轻 Mg^{2+} 的阻滞作用，镶嵌在通道内的 Mg^{2+} 被电场力移开，通道开放，大量 Ca^{2+} 内流，激活长时程增强作用，参与突触重塑、编码记忆信息和学习记忆维持和巩固。因此 NMDAR 功能障碍会引起各种精神和神经症状。

3 OT 相关抗 NMDAR 脑炎的发病机制

目前主流理论为 OT 产生抗 NMDAR 抗体，抗体跨越血 – 脑脊液屏障（BCSFB）并介导神经元损伤[9]。过程如下：（1）OT 含有凋亡肿瘤细胞、神经胶质细胞、炎性细胞和具有生发中心的三级淋巴结构；（2）成熟的树突状细胞捕获凋亡的肿瘤细胞释放 NMDAR 抗原，并通过 MHC Ⅱ类复合体将抗原片段呈递给 CD_4^+T 细胞，诱导 T 细胞激活、分化和增殖。活化的 CD_4^+T 细胞诱导 B 细胞分化为浆细胞，产生大量 IgG 自身抗体。免疫细胞和自身抗体在血液和淋巴系统中循环，穿过 BCSFB 进入脑脊液；（3）自身抗体主要针对大脑的海马体和前额叶皮层造成神经元损伤，结合在 NMDAR 中 NR1 亚基的氨基末端结构域的表位区域，诱导 NMDAR 交联，破坏与 Ephrin-B2 受体等突触蛋白的相互作用，最终引起 NMDAR 的内化和降解，降低突触内和突触外 NMDAR 数量。

3.1 OT 组织中的异型神经元和免疫细胞

OT 组织中含有神经胶质组织、淋巴细胞聚集体和巨核异型神经元。DAY 等[10]研究发现 OT 相关抗 NMDAR 脑炎患者的肿瘤组织中存在呈节细胞胶质瘤和节细胞神经母细胞瘤改变的异型神经元。NOLAN 等[11]指出肿瘤组织中神经胶质组织和具有生发中心的淋巴聚集体共定位，神经纤维内存在大量星形胶质细胞群，未见成熟神经元。成熟神经元树突形态良好，同时表达微管蛋白 2（MAP2）和神经元核抗原（NeuN），但 OT 相关抗 NMDAR 脑炎患者的肿瘤组织中有免疫表型为 MAP2+/NeuN- 的短柄突起小细胞，这种小细胞可能为损伤、退化的神经元。JIANG 等[12]有类似发现，与无脑炎 OT 患者相比，仅在抗 NMDR 脑炎患者的 OT 组织中存在细胞形状不规则、细胞核巨大、呈浮蛙样的异型神经元聚集，并对 NMDAR 亚基 NR1、NR2A、NR2B 具有强免疫反应性，免疫荧光显示 NMDAR 亚基与 IgG 共定位，表明自身抗原可能来源于异型神经元并触发抗 NMDAR 脑炎。CHEFDEVILLE 等[13]的研究显示与无脑炎 OT 患者相比，抗 NMDAR 脑炎患者的 OT 组织中含有更多的神经胶质成分和免疫细胞，包括 T 细胞、B 细胞和成熟树突状细胞，符合三级淋巴结构，这些免疫细胞对神经组织成分持续浸润，其中 IgG、IgA、浆细胞与神经胶质组织密切接触，提示参与神经胶质组织触发或维持免疫反应。MAKUCH 等[14]提取 OT 相关抗 NMDAR 脑炎患者肿瘤组织中的 B 细胞并进行体外培养，产生出针对 NR1 的 IgG，证实 OT 相关抗 NMDAR 脑炎

与体液免疫介导的自身免疫反应存在联系。推测患者的肿瘤组织内存在异型神经元并表达自身抗原，诱导体液免疫应答，淋巴细胞聚集体的生发中心中存在 NR1 和 NR2 亚基所对应的相应抗体，神经胶质组织也参与触发及维持免疫反应，引起神经元持续自身免疫损伤，导致成熟神经元缺失，表现出神经功能障碍症状。

3.2 抗 NMDAR 抗体穿越 BCSFB

患者的免疫细胞产生自身抗体穿越 BCSFB 进入脑脊液，介导神经元损伤导致相应症状，但抗体穿越 BCSFB 的机制尚不清楚。HAMMER 等[15]从抗 NMDAR 脑炎患者血清中提取抗 NMDAR 抗体并注入小鼠尾静脉，健康野生型小鼠完整的 BCSFB 可有效阻止抗体进入海马，但 BCSFB 缺陷的 APOE-/- 小鼠表现出自发活动降低。清蛋白商值（QAlb）是脑脊液清蛋白和血清清蛋白的比值，Qlim（Alb）是 4+（年龄 /15），BCSFB 功能障碍定义为 QAlb>Qlim（Alb）。WANG 等[16]发现 29.3% 的抗 NMDAR 脑炎患者 QAlb>Qlim（Alb），存在 BCSFB 功能障碍。YU 等[17]研究显示中枢神经系统鞘内 IgG 合成增加与 QAlb 的变化显著相关，BCSFB 的损伤程度增加，中枢神经系统内源性免疫应答增强。并且 OT 相关抗 NMDAR 脑炎患者中肿瘤坏死因子 α（TNF-α）、白细胞介素 -10（IL-10）和粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）水平升高[12]，TNF-α 通过内皮细胞间紧密连接蛋白的内化调节 BCSFB 的通透性，GM-CSF 可上调巨噬细胞或树突状细胞产生的促炎细胞因子，也促进造血祖细胞分化为髓系细胞，破坏 BCSFB，促进血清抗体通过 BCSFB 转移至脑脊液。患者常合并自主神经功能障碍，表现为高血压和交感神经兴奋，从而增加 BCSFB 的通透性[18]。BCSFB 与 OT 相关抗 NMDAR 脑炎密切相关，推测患者体内免疫反应和炎症浸润破坏 BCSFB 完整性，导致 BCSFB 功能障碍，使抗 NMDAR 抗体穿越 BCSFB。

3.3 OT 组织中的鳞状上皮组织 NMDAR 在表皮角质形成细胞的细胞膜上大量表达，对维持皮肤屏障稳定起重要作用。OT 组织通常起源于 3 个胚层，分别为外胚层、中胚层和内胚层，其中神经组织、毛发及皮肤附件均来源于外胚层，两者在胚胎学上拥有共同受体，鳞状上皮组织中 NMDAR 的表达可能有助于抗 NMDAR 脑炎的发生。LARK 等[19]指出若 OT 相关抗 NMDAR 脑炎患者的肿瘤组织中无神经组织成分，鳞状组织是唯一表达 NMDAR 的部位。XIAO 等[20]同样发现 NR1 亚基在神经胶质细胞和淋巴细胞浸润附近的鳞状细胞组织中呈高表达。JIANG 等[21]也指出除神经组织外，OT 的皮脂腺和鳞状组织中 NDMAR 亚基染色也呈阳性。但由于回顾性研究存在偏差及样本量较少，仍有待更进一步的研究验证。

3.4 OT 相关抗 NMDAR 脑炎与基因

ZHAO 等[22]研究显示 OT 相关抗 NMDAR 脑炎患者的肿瘤组织中 HLA-A 和 HLA-DBR1 水平显著增高，推测 OT 组织中有某种自身抗原导致 HLA-A 和 HLA-DRB1 蛋白增加，产生的自身抗体通过 BCSFB 攻击中枢神经系统，但目前没有证据直接证明这一假设。XIAO 等[20]研究也有同样的发现，且 HLA-A（+）和 HLA-DRB1（+）细胞聚集更明显，这两个等位基因与增加多种自身免疫性疾病的易感性有关，但与 OT 相关抗 NMDAR 脑炎的易感性关联程度尚不明确，仍需进一步研究。

4 OT 相关抗 NMDAR 脑炎的临床表现

4.1 抗 NMDAR 脑炎临床表现

急性或亚急性起病，前驱症状有发热、头痛、恶心、呕吐等，2 周至数周内出现典型症状，表现为精神行为异常、癫痫发作、记忆缺陷、意识减退、运动障碍、认知障碍、言语障碍、自主神经功能障碍、中枢性通气不足和口面部不自主运动。60.9% 合并 OT 的抗 NMDAR 脑炎患者以精神行为异常为首发症状，包括焦虑、妄想、狂躁、紧张等[23]。患者常伴有睡眠障碍及中枢神经系统局灶性损害，表现为失眠、嗜睡、日间过度睡眠、睡眠觉醒周期紊乱、复视、共济失调、偏瘫等。

4.2 OT 的临床表现

缺乏特异性表现，多于影像学检查中偶然发现，多为单侧，肿瘤体积较大时可出现腹痛、腹部包块、腹胀，也可能出现蒂扭转、破裂、感染等并发症，其中蒂扭转最为常见，患者表现为突发性一侧下腹剧痛，伴恶心、呕吐，重者可有休克，系腹膜牵引绞窄所致。少数病人可能发生肿瘤破裂导致化学性腹膜炎。因 OT 无特异临床症状，故 OT 相关抗 NMDAR 脑炎患者常因首发神经和精神症状就诊于神经内科，易误诊及漏诊，需经进一步检查确诊后转入妇科行手术治疗。

5 OT 相关抗 NMDAR 脑炎的诊断

2016 年 GRAUS 等[24]于 *Lancet Neurology* 提出抗 NMDAR 脑炎的诊断标准，分为拟诊和确诊，主要确诊条件为临床症状和抗 NMDAR 抗体阳性，见表 1。OT 筛查首选超声，超声无法确定时可选择 CT 或 MRI，目前缺乏特异性血清肿瘤标志物，有研究提示血清 CA125、CA199、AFP、水平升高可辅助诊断 OT[25-27]。因 OT 缺乏特异临床表现，OT 相关抗 NMDAR 脑炎患者通常仅表现抗 NMDAR 脑炎相关症状，通过典型临床表现、脑脊液检查、脑电图检查及抗体检验确诊抗 NMDAR 脑炎后，进一步完善影像学检查发现并诊断 OT，耗时长，易延误治疗，故年轻女性出现抗 NMDAR 脑炎临床表现时应立刻筛查卵巢肿瘤，以便妇科联合神经内科进行早期诊断及治疗。

表 1 抗 NMDAR 脑炎的诊断标准
Table 1 Diagnostic criteria for anti-NMDAR encephalitis

抗 NMDAR 脑炎的拟诊标准：	同时满足以下 3 项标准： 1. 快速起病（病程 <3 个月），至少符合 6 项主要症状中的 4 项：（若伴发畸胎瘤，只需满足 6 项主要症状中的 3 项即可诊断） ①精神行为异常或认知障碍 ②言语障碍：连续的无法被打断的强制言语、言语减少、缄默 ③癫痫发作 ④运动障碍、不自主运动或肌强直 / 异常姿势 ⑤意识水平下降 ⑥自主神经功能障碍或中枢性通气不足 2. 辅助检查，至少符合 1 项： ①异常脑电图：局灶性或弥漫性慢波或节律失常、癫痫样放电或异常 δ 刷 ②脑脊液细胞数增多或出现寡克隆带 3. 合理排除其他疾病，如单纯疱疹病毒性脑炎、神经胶质瘤、癫痫持续状态、神经梅毒、Whipple 病、获得性免疫缺陷综合征（AIDS）等。
抗 NMDAR 脑炎的确诊标准：	同时满足以下 3 项标准： 1. 出现前述 6 项主要症状中的 1 项或多项 2. 抗 NMDAR IgG 抗体阳性 3. 合理排除其他病因：如排除近期罹患单纯疱疹病毒脑炎或流行性乙型脑炎。

6 OT 相关抗 NMDAR 脑炎的治疗

6.1 手术治疗

OT 相关抗 NMDAR 脑炎患者早期行手术切除肿瘤可显著改善预后，且有助于减少脑炎复发，严重的全身和神经并发症不应被视为手术禁忌证[28]。若 OT 在体内长期存在，持续的抗原呈递会诱导生成长寿命浆细胞，增加抗体亲和力，使后期肿瘤切除和免疫治疗无效。没有检测到 OT 的抗 NMDAR 脑炎患者，不建议行预防性卵巢切除术。MASGHATI 等[29]报道了一对同卵双胞胎患者，两位患者的盆腔超声、CT 及 MRI 均未发现卵巢病变，且免疫治疗均无效，其中一位患者继续接受免疫抑制药物，最终死亡，尸检未发现 OT，另一位患者行双侧输卵管卵巢切除术，病理检查卵巢及输卵管未见异常，术后继续接受免疫治疗，病情逐渐缓解，最终康复。提示卵巢可能含有在影像检查中看不到的卵巢微畸胎瘤，建议免疫治疗效果欠佳的难治性抗 NMDAR 脑炎患者行卵巢切除术。术后病理结果为未成熟卵巢畸胎瘤的患者，除手术及免疫治疗外，还应行化疗等抗肿瘤治疗。对于妊娠期患者，有个案报道显示手术切除 OT 和一线免疫治疗有效缓解临床症状，并可加快分娩或终止妊娠后的恢复[30]。妊娠期行卵巢肿物切除术不会增加胎儿畸形或死胎的风险，在加强围术期管理的基础上，可首选腹腔镜手术。对于妊娠中期患者，若免疫治疗可有效控制症状，可选择维持治疗至妊娠晚期，若病情进展，必要时需行手术切除 OT 或剖宫产以获得较好的妊娠结局[31]。

6.2 免疫治疗

手术联合免疫治疗可更快缓解患者临床症状、缩短治疗时间并减少严重的神经系统并发症[32]。免疫治疗包括一线、二线及三线免疫治疗，药物、适应证、作用机制及并发症见表 2[33-34]。一线免疫治疗包括皮质类固醇激素、静脉注射免疫球蛋白和血浆置换；二线免疫治疗包括利妥昔单抗、环磷酰胺、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤等。一些妊娠期患者在一线免疫治疗失败后对二线免疫治疗有反应，但由于致畸性和早产的风险，在胎儿存活时应避免使用环磷酰胺和利妥昔单抗[30]；三线免疫治疗包括硼替佐米、托珠单抗和阿那白滞素等。

7 OT 相关抗 NMDAR 脑炎的预后

OT 相关 NMDAR 脑炎患者其中约 80% 可完全康复或仅有轻微后遗症，烦躁易怒是最普遍、最持久的精神症状，少数病例严重致残甚至死亡，这些患者通常伴有难治性癫痫持续状态、严重并发症、病理结果为未成熟性畸胎瘤或治疗延误[9]。国内一项单中心前瞻性研究显示[35]，患者在接受治疗后的 1 年内，94.1% 病情好转，2.3% 死亡，17.3% 复发，血清和脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度越高，预后越差。大多数患者在初次治疗后 2 年内初次复发，但也有 6 年后初次复发的病例，故需要对患者进行长期随访。早期切除 OT 联合免疫治疗可降低复发风险和显著改善长期预后，防止更严重的神经退化。因此，早期发现、识别 OT 相关 NMDAR 脑炎并及时治疗十分重要。对于妊娠期患者，妊娠中晚期患者的胎儿结局通常优于妊娠早期患者[31]。有研究纳入 13 例妊娠期抗 NMDAR 脑炎病案报道并进行分析[30]，其中 5 例合并 OT，1 例出现肌张力障碍，1 例死于交叉感染，其余患者均恢复良好，除 3 个胎儿流产、2 个新生儿存在神经后遗症，其余新生儿均健康。因 NMDAR 在大脑发育中起重要作用，故新生儿需要长期随访。

8 合并抗 NMDAR 脑炎的其他妇科肿瘤

除 OT 外，抗 NMDAR 脑炎还与多种肿瘤相关，如小细胞肺癌、食管癌、乳腺癌、胸腺癌；与妇科相关的肿瘤有卵巢癌[28]、卵巢黏液性囊腺瘤[36]和卵巢囊性腺纤维瘤[37]。合并卵巢黏液性囊腺瘤及卵巢囊性腺纤维瘤的患者均行手术切除患侧卵巢和输卵管，并接受免疫治疗，均恢复良好未见复发。目前仅发现卵巢肿瘤合并抗 NMDAR 脑炎，其他女性生殖器如宫颈、子宫体、输卵管等尚无发现，其相关性及发病机制仍待进一步探讨。

9 总结与展望

OT 相关抗 NMDAR 脑炎的发病机制复杂，缺乏早期诊断的生物标志物，易漏诊、误诊及延误治疗时机。若年轻女性出现精神症状、癫痫发作等应考虑抗 NMDAR 脑炎，尽早查找肿瘤及检测血清和脑脊液抗 NMDAR 抗体，诊断本病后应早期切除 OT 并结合免疫治疗改善预后。更深入探索 OT 相关抗 NMDAR 脑炎的

表 2 OT 相关抗 NMDAR 脑炎的免疫治疗
Table 2 Immunotherapy of OT associated anti-NMDAR encephalitis

药物	适应证	作用机制	并发症
一线免疫治疗			
皮质类固醇激素	首选，静脉注射疗效优于口服，常用甲泼尼龙冲击治疗	与细胞内糖皮质激素受体结合，抑制多种炎症基因（如细胞因子、趋化因子）的转录；影响抗炎蛋白质的合成；减少 T 细胞循环和 Th1 细胞分化；恢复血脑屏障的完整性并控制脑水肿	高血压、高血糖、出血、体重增加、库欣综合征、反应性白细胞增多、感染风险增加、骨质疏松、伤口延迟愈合、缺血性坏死
免疫球蛋白	静脉注射，与皮质类固醇激素联合用药治疗重症及复发患者	中和自身抗体；通过溶解和清除免疫复合物影响补体系统；抑制 B 细胞增殖和呈递抗原；改变调节性 T 细胞	流感样症状、皮肤过敏（如荨麻疹、湿疹、斑丘疹）、心律失常、低血压、头痛、肾功能损害、血栓、中性粒细胞减少、肺水肿
血浆置换	常用于皮质类固醇激素禁忌或无效时，不适合易激惹无法配合的患者	清除自身抗体、细胞因子及免疫复合物，增强巨噬细胞 / 单核细胞功能；增加产生抗体的细胞数量并使其对免疫抑制剂更加敏感	导管相关感染或并发症、低血压、电解质失衡、感觉异常、肌肉痉挛、低钙血症、瘙痒、荨麻疹
二线免疫治疗			
利妥昔单抗	一线治疗后接受利妥昔单抗和一线治疗与利妥昔单抗联合治疗的患者疗效优于仅接受一线治疗的患者	通过抗体介导的细胞毒性补体激活和诱导凋亡，消耗原始和记忆 $CD20^{+}$B 细胞	输液反应、感染风险增加、全身酸痛、恶心、疲倦、血细胞减少、低免疫球蛋白血症
环磷酰胺	一线治疗效果欠佳和重症患者，但合并骨髓抑制、出血性膀胱炎、膀胱癌和不孕的患者慎用。	烷化剂，抑制细胞增殖；通过对 T 细胞和 B 细胞的作用抑制细胞免疫和体液免疫	骨髓抑制、感染、恶心、呕吐、脱发、粒细胞缺乏、不孕、出血性膀胱炎
吗替麦考酚酯	复发、一线治疗效果欠佳或未发现肿瘤患者	嘌呤代谢抑制物，主要作用于淋巴细胞	胃肠道症状、高血压、水肿、骨髓抑制、感染、肌酐升高
硫唑嘌呤	复发、一线治疗效果欠佳或未发现肿瘤患者	嘌呤合成拮抗剂，抑制 DNA、RNA 及蛋白质的合成	发热、肌肉酸痛、胃肠道症状、皮疹、感染、超敏反应、血细胞减少、骨髓抑制、肝酶升高
三线免疫治疗			
硼替佐米	血脑屏障穿透能力差，目前主要用于对其他二线药物耐药的患者。	选择性蛋白体抑制剂，减少浆细胞生成	感染风险增加、发热、胃肠道症状、头痛、头晕、感觉异常、血细胞减少、低血压、呼吸困难、带状疱疹、周围神经病变
托珠单抗	利妥昔单抗耐药的患者	重组 IL-6 受体拮抗剂，阻断 IL-6 介导的炎症级联反应，减少自身免疫损伤	感染风险增加、发热反应迟钝、C 反应蛋白升高、中性粒细胞减少、血小板减少、肝酶升高、高脂血症
阿那白滞素	降低癫痫发作频率和持续时间	重组 IL-1 受体拮抗剂	头痛、胃肠道症状、中性粒细胞减少，上呼吸道感染、注射部位反应、荨麻疹、严重感染

注：IL= 白介素。

分子机制，寻找更有效的药物及新型治疗方法，将成为提高临床治疗效果的关键。

作者贡献：张珊提出研究思路和命题，检索文献并收集整理，起草、撰写论文；张萌收集文献、修订论文；徐欣、廖丽鑫负责检索、整理文献；孙明军、马海燕负责修订论文；张海滨、郭钰珍负责审核和监督管理，对文章整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] DALMAU J，TÜZÜN E，WU H Y，et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma［J］. Ann Neurol，2007，61（1）：25-36. DOI：10.1002/ana.21050.

[2] TITULAER M J，MCCRACKEN L，GABILONDO I，et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis：an observational cohort study［J］. Lancet Neurol，2013，12（2）：157-165. DOI：10.1016/S1474-4422（12）70310-1.

[3] LIU Y B，TIAN Y P，GUO R Y，et al. Anti-NMDA receptor encephalitis：retrospective analysis of 15 cases，literature review，and implications for gynecologists［J］. J Healthc Eng，2022，2022：4299791. DOI：10.1155/2022/4299791.

[4] DING J，ZHOU H H，MA Q R，et al. Expression of NR1 and apoptosis levels in the hippocampal cells of mice treated with MK-801［J］. Mol Med Rep，2017，16（6）：8359-8364. DOI：10.3892/mmr.2017.7674.

[5] NEUPANE C，SHARMA R，PAI Y H，et al. High salt intake recruits tonic activation of NR2D subunit-containing extrasynaptic NMDARs in vasopressin neurons［J］. J Neurosci，2021，41（6）：1145-1156. DOI：10.1523/JNEUROSCI.1742-20.2020.

[6] CRAWLEY O，CONDE-DUSMAN M J，PÉREZ-OTAÑO I. GluN3A NMDA receptor subunits：more enigmatic than ever?［J］. J Physiol，2022，600（2）：261-276. DOI：10.1113/JP280879.

[7] FRANCHINI L，CARRANO N，LUCA M D，et al. Synaptic

GluN2A-containing NMDA receptors: from physiology to pathological synaptic plasticity [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (4): 1538. DOI: 10.3390/ijms21041538.

[8] HANSEN K B, YI F, PERSZYK R E, et al. Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors [J]. J Gen Physiol, 2018, 150 (8): 1081-1105. DOI: 10.1085/jgp.201812032.

[9] LIN J F, WANG M J, WANG J R, et al. Ovarian teratoma-related paraneoplastic neurological syndromes [J]. Front Oncol, 2022, 12: 892539. DOI: 10.3389/fonc.2022.892539.

[10] DAY G S, LAIQ S, TANG-WAI D F, et al. Abnormal neurons in teratomas in NMDAR encephalitis[J]. JAMA Neurol, 2014, 71(6): 717-724. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.488.

[11] NOLAN A, BUZA N, MARGETA M, et al. Ovarian teratomas in women with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: topography and composition of immune cell and neuroglial populations is compatible with an autoimmune mechanism of disease [J]. Am J Surg Pathol, 2019, 43 (7): 949-964. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001249.

[12] JIANG X Y, LEI S, ZHANG L, et al. Co-expression of NMDA-receptor subunits NR1, NR2A, and NR2B in dysplastic neurons of teratomas in patients with paraneoplastic NMDA-receptor-encephalitis: a retrospective clinico-pathology study of 159 patients [J]. Acta Neuropathol Commun, 2020, 8 (1): 130. DOI: 10.1186/s40478-020-00999-2.

[13] CHEFDEVILLE A, TREILLEUX I, MAYEUR M E, et al. Immunopathological characterization of ovarian teratomas associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. Acta Neuropathol Commun, 2019, 7 (1): 38. DOI: 10.1186/s40478-019-0693-7.

[14] MAKUCH M, WILSON R, AL-DIWANI A, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibody production from germinal center reactions: therapeutic implications[J]. Ann Neurol, 2018, 83(3): 553-561. DOI: 10.1002/ana.25173.

[15] HAMMER C, STEPNIAK B, SCHNEIDER A, et al. Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity [J]. Mol Psychiatry, 2014, 19 (10): 1143-1149. DOI: 10.1038/mp.2013.110.

[16] WANG R, GUAN H Z, REN H T, et al. CSF findings in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor-encephalitis [J]. Seizure, 2015, 29: 137-142. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.04.005.

[17] YU Y C, WU Y, CAO X L, et al. The clinical features and prognosis of anti-NMDAR encephalitis depends on blood brain barrier integrity [J]. Mult Scler Relat Disord, 2021, 47: 102604. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102604.

[18] DALMAU J, ARMANGUÉ T, PLANAGUMÀ J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models [J]. Lancet Neurol, 2019, 18 (11): 1045-1057. DOI: 10.1016/S1474-4422 (19) 30244-3.

[19] CLARK R M, LYNCH M P, KOLP R, et al. The N-methyl-D-aspartate receptor, a precursor to N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, is found in the squamous tissue of ovarian teratomas [J]. Int J Gynecol Pathol, 2014, 33 (6): 598-606. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000104.

[20] XIAO Y Y, LI J, LIU L J, et al. Clinicopathological characteristics of dysplastic teratomous neuroglia with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis [J]. Clin Immunol, 2020, 210: 108271. DOI: 10.1016/j.clim.2019.108271.

[21] JIANG H Y, YE H X, WANG Y F, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma in south china-clinical features, treatment, immunopathology, and surgical outcomes of 21 cases [J]. Dis Markers, 2021, 2021: 9990382. DOI: 10.1155/2021/9990382.

[22] ZHAO X Y, LI J, ZHU Q, et al. HLA-A and HLA-DRB1 may play a unique role in ovarian teratoma-associated anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2020, 18 (1): 107. DOI: 10.1186/s12958-020-00661-5.

[23] 李善姬，狄文，王登凤，等. 卵巢畸胎瘤相关抗 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体脑炎的临床诊治中国专家共识（2022 年版）[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2022，38（9）：900-906. DOI：10.19538/j.fk2022090109.

[24] GRAUS F, TITULAER M J, BALU R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis [J]. Lancet Neurol, 2016, 15 (4): 391-404. DOI: 10.1016/S1474-4422 (15) 00401-9.

[25] CHOI W K, LEE D H, CHO D H, et al. Primary malignant melanoma arising from ruptured ovarian mature cystic teratoma with elevated serum CA 19-9: a case report and review of literature [J]. BMC Womens Health, 2019, 19 (1): 149. DOI: 10.1186/s12905-019-0853-8.

[26] MAŁGORZATA S Ż, ANNA K G, RESZEĆ J, et al. Growing teratoma syndrome and gliomatosis peritonei in a 15-year-old girl with immature ovarian teratoma: case report and review of the literature [J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2021, 34 (6): 885-889. DOI: 10.1016/j.jpag.2021.07.009.

[27] RAO S, SMITH D A, GULER E, et al. Past, present, and future of serum tumor markers in management of ovarian cancer: a guide for the radiologist [J]. Radiographics, 2021, 41 (6): 1839-1856. DOI: 10.1148/rg.2021210005.

[28] DAI Y, ZHANG J J, REN H T, et al. Surgical outcomes in patients with anti-N-methyl D-aspartate receptor encephalitis with ovarian teratoma [J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 221 (5): 485.e1-485.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.026.

[29] MASGHATI S, NOSRATIAN M, DORIGO O. Anti-N-methyl-aspartate receptor encephalitis in identical twin sisters: role for oophorectomy [J]. Obstet Gynecol, 2014, 123 (2 Pt 2 Suppl 2): 433-435. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000078.

[30] HUANG Q Y, XIE Y, HU Z P, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a review of pathogenic mechanisms, treatment, prognosis [J]. Brain Res, 2020, 1727: 146549. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146549.

[31] GU J X, CHEN Q, GU H D, et al. Research progress in teratoma-associated anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: the gynecological perspective [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2021, 47 (11): 3749-3757. DOI: 10.1111/jog.14984.

[32] WU C Y，WU J D，CHEN C C. The association of ovarian teratoma and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis：an updated integrative review [J]. Int J Mol Sci，2021，22（20）：10911. DOI：10.3390/ijms222010911.

[33] NGUYEN L，WANG C. Anti-NMDA receptor autoimmune encephalitis：diagnosis and management strategies [J]. Int J Gen Med，2023，16：7-21. DOI：10.2147/IJGM.S397429.

[34] SEERY N，BUTZKUEVEN H，O'BRIEN T J，et al. Contemporary advances in anti-NMDAR antibody（ab）-mediated encephalitis [J]. Autoimmun Rev，2022，21（4）：103057. DOI：10.1016/j.autrev.2022.103057.

[35] XU X L，LU Q，HUANG Y，et al. Anti-NMDAR encephalitis：a single-center，longitudinal study in China [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm，2020，7（1）：e633. DOI：10.1212/NXI.0000000000000633.

[36] CHO E H，BYUN J M，PARK H Y，et al. The first case of Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis（Anti-NMDAR encephalitis）associated with ovarian mucinous cystadenoma：a case report [J]. Taiwan J Obstet Gynecol，2019，58（4）：557-559. DOI：10.1016/j.tjog.2019.05.022.

[37] FRUNZA-STEFAN S，WHITLATCH H B，RAO G G，et al. Unusual case of anti-N-methyl-D-aspartic acid-receptor（NMDA-R）encephalitis and autoimmune polyglandular syndrome（APS）[J]. BMJ Case Rep，2018，2018：bcr2018224821. DOI：10.1136/bcr-2018-224821.

（收稿日期：2023-03-25；修回日期：2023-07-15）

（本文编辑：赵跃翠）